

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

218

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond VÉRIN

Né à Caudry (Nord), le 9 septembre 1904

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA PATHOLOGIE
ET DE LA THÉRAPEUTIQUE
HYPOPHYSAIRES

Président : M. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^o. ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond VÉRIN

Né à Caudry (Nord), le 9 septembre 1890

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA PATHOLOGIE
ET DE LA THÉRAPEUTIQUE
HYPOPHYSAIRES

Président : M. BEZANÇON, professeur

PARIS

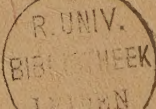
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^o, ÉDITEURS

16, RUE RACINE, 16

1930

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	M. LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses	Léon BERNARD.
Clinique de la tuberculose.	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale,
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . Clinique médicale.
LE LORIER. . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI. . . Clinique médicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

*Qu'ils trouvent ici l'expression de
toute la gratitude de leur fils re-
connaissant.*

A MON FRÈRE, A MA SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'être notre président de
thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EN MÉDECINE :

M. le Professeur GILBERT (*in memoriam*).
M. le Doyen ROGER
M. le Professeur RATHERY
M. le Professeur GUILLAIN
M. le Professeur TEISSIER
M. le Docteur MACÉ
M. le Docteur HUDELO
M. le Professeur CLAUDE
M. le Professeur LEGUEU
M. le Professeur SÉBILEAU
M. le Professeur TERRIEN

EN CHIRURGIE :

M. le Professeur LEJARS
M. le Docteur LAPOINTE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOLOGIE ET DE LA THÉRAPEUTIQUE HYPOPHYSAIRES

INTRODUCTION

L'application de la doctrine des sécrétions internes à la pathologie et à la thérapeutique a fait naître d'immenses espoirs vers le début de notre siècle. On croyait pouvoir résoudre une grande partie des problèmes à l'aide des substances que les glandes endocrines lancent dans la circulation et dont l'action est aussi générale que celle du système nerveux. A une période d'engouement d'assez courte durée a succédé une phase de déception qui dure encore. C'est peut-être l'histoire de l'hypophyse qui montre le plus clairement et de la façon la plus nette ces fluctuations de l'opinion médicale.

La déception au sujet de l'endocrinologie clinique s'explique aisément pour plusieurs raisons. Tout d'abord un phénomène très général, d'ordre purement psychologique : à l'enthousiasme pour tout ce qui est nouveau entraînant une tendance à la généralisation, succède fatalement la désillusion

qui tombe alors dans un autre excès. Une seconde raison, c'est que la physiologie des sécrétions internes est une chose et l'endocrinologie clinique en est une autre. Cependant, il n'y a peut-être aucune autre branche de la médecine qui soit aussi étroitement unie à la physiologie que la pathologie des sécrétions internes. Mais la physiologie est une science essentiellement en évolution qui est encore dans son enfance, tandis que la clinique est un art respectable et aussi vieux que l'humanité ; il ne lui sied donc pas de changer constamment d'idée, de démentir aujourd'hui ce qu'elle a affirmé hier. De là le désaccord entre la pratique et la théorie, désaccord qui ne peut être que fâcheux pour la clinique et la thérapeutique endocrinologiques.

Nous croyons que les sciences biologiques expérimentales constituent la base indispensable et obligatoire de la médecine des sécrétions internes, nous allons donc exposer avant tout, dans notre premier chapitre les idées actuelles sur les fonctions, les produits et le mécanisme de sécrétion de l'hypophyse. Nous insisterons bien entendu sur les faits physiologiques qui sont susceptibles d'applications pratiques et nous passerons rapidement sur ceux qui n'ont à l'état actuel de la question qu'un intérêt technique.

Dans notre deuxième chapitre nous envisagerons le côté clinique du problème hypophysaire. Ce chapitre doit comprendre nécessairement deux parties : une première partie pour ainsi dire destructive,

montrant l'évolution de la question des syndromes hypophysaires et soulignant ses points faibles, et une seconde partie qui devrait pouvoir s'appeler constructive. Malheureusement, il est toujours plus facile de démolir que de bâtir et l'édifice qui s'élève sur les ruines de l'ancienne conception des syndromes hypophysaires est encore bien peu avancée.

A peu de choses près nous pourrions dire la même chose de la thérapeutique hypophysaire qui sera l'objet d'un troisième chapitre. Sous le nom de thérapeutique hypophysaire nous n'entendons pas seulement celle des syndromes hypophysaires ; mais aussi toute médication qui utilise des produits extraits de la glande pituitaire. Nous touchons là à l'important problème de l'opothérapie en général ; nous n'insisterons bien entendu, que sur ce qui se rapporte en particulier à l'opothérapie hypophysaire.

Malgré l'impression de désillusion qui peut se dégager d'une étude comme celle que nous allons tenter, il semble certain que la signification biologique et médicale des glandes à sécrétions internes est considérable. Mais cette signification elle-même est encore pleine d'inconnus, comment pourrait-on alors espérer d'éclaircir par son intermédiaire un problème pratique. Cela fait une seule équation à deux inconnus qui ne sera jamais soluble. L'impatience légitime du médecin pour faire profiter les malades des découvertes les plus récentes de la science, lui fait faire bien souvent des tentatives prématurées. Laissons d'abord les physiologistes

résoudre l'équation scientifique, dont le résultat donnera la solution de notre problème pratique.
« Le travail du médecin commence quand la découverte physiologique est achevée (Porak) ».

CHAPITRE I

BASES PHYSIOLOGIQUES DE LA PATHOLOGIE ET DE LA THÉRAPEUTIQUE HYPOPHYSAIRES.

L'hypophyse ou glande pituitaire est connue anatomiquement depuis fort longtemps, mais sa signification fonctionnelle n'est envisagée que depuis les travaux de Pierre Marie sur l'acromégalie. Brown-Séquard admettait avant cet auteur que l'hypophyse est une glande à sécrétion interne, mais sans aucune preuve. C'est donc en 1886 que commence l'histoire physiologique de l'hypophyse. Les recherches sont mises sur le terrain expérimental par Oliver et Schäfer en 1895 qui constatent que l'extrait de l'hypophyse totale provoque une hypertension artérielle. Bientôt à la suite des travaux de Dale en Amérique toute l'attention des physiologistes est attirée vers le lobe postérieur qui seul fournit des extraits actifs. Nous ne voulons pas retracer toute l'historique de l'hypophyse aussi nous contenterons nous d'en marquer les étapes. Jusqu'en 1913 l'hypophyse jouit d'une faveur

unanime ; tout semble montrer que cet organe est d'une importance capitale aussi bien au point de vue physiologique que du point de vue clinique. C'est ce qu'on appelle l'*étape hypophysaire* ou mieux *étape post-hypophysaire* car c'est avant tout les propriétés actives de l'extrait de lobe postérieur qui prouvaient l'importance fonctionnelle de l'hypophyse. En 1913 Camus et Roussy et à leur suite Bailey et Bremer publient leurs travaux qui inaugurent une nouvelle étape : l'*étape infundibulaire*. Ces auteurs montrent qu'à peu près tout le rôle attribué à l'hypophyse était joué en réalité par la région nerveuse avoisinante : le tuber cinereum, les noyaux infundibulaires en un mot la région hypothalamique. L'hypophyse semblait à la suite de ces travaux un organe rudimentaire qui a possédé peut-être des fonctions autrefois, mais qui ne semble actuellement d'aucune utilité. Depuis 1920 de nouveaux travaux, loin de s'opposer aux conclusions de Camus et Roussy qui dans leurs grandes lignes sont inattaquables, envisagent la question sous un autre aspect. Tout d'abord le lobe antérieur, qui, à en croire à l'hystologie, seul possède des caractères glandulaires, reprend ses droits. La plupart des travaux physiologiques modernes ont trait au lobe antérieur. Les recherches expérimentales des auteurs américains (Smith, Allen, Evans etc.) et les travaux d'hysto-physiologie de R. Collin formulent une conception qu'on peut résumer de la façon suivante :

Au point de vue physiologique le lobe antérieur

de l'hypophyse et la région voisine de la base du cerveau forment une unité que nos connaissances actuelles ne peuvent ni dissocier ni expliquer. Il s'agit là d'une de ces symbioses neuro-endocriniennes dont l'intrication des surrénales avec les éléments sympathiques fournit un autre exemple. Nous reviendrons sur la façon dont on peut peut-être concevoir cette association fonctionnelle. Selon cette conception qui marque la troisième *étape infundibulo-hypophysaire* de la question, le lobe postérieur serait complètement dépourvu de sécrétion et serait assimilé aux formations nerveuses de la base du cerveau que seul le hasard a placé dans la selle turcique derrière l'hypophyse proprement dite.

Nous envisagerons dans ce qui suit les rôles présumés du lobe postérieur d'abord, du lobe antérieur ensuite.

A) Physiologie du lobe postérieur.

La seule preuve en faveur d'un rôle physiologique de la pars nervosa de l'hypophyse est la grande activité de ses extraits. En dehors de cet argument tout contribue au contraire à l'opinion que ce lobe est uniquement un organe nerveux du reste peu important puisqu'il est constitué en grande partie par de la névroglie et il n'y a presque pas de fibres nerveuses.

Après qu'Oliver et Schäfer aient démontré l'action

•

de l'extrait hypophysaire total sur la circulation, Dale déclara que les effets de l'extrait total sont attribuables au lobe postérieur. De très nombreux travaux ayant été faits sur ces extraits, nous en résumerons rapidement l'essentiel.

L'action de l'extrait post-hypophysaire sur la circulation est des plus discutées dans sa modalité. Schäfer et Vincent ont trouvé que l'extrait contient un principe hypertenseur soluble dans l'eau, mais qu'après extraction de ce principe le résidu contient un principe hypotenseur qui est peut-être un produit de dégradation. Aucun procédé ne permet de séparer complètement ce produit hypotenseur qui est peut-être l'histamine du reste de l'extrait. La présence de deux substances antagonistes explique les résultats divergents qu'ont obtenus les auteurs. Claude et Porak en 1913 constatent une hypotension qui leur fait considérer cet extrait comme une substance antagoniste de l'adrénaline. D'autres auteurs montrent que la réaction est différente chez l'animal normal et chez l'animal anesthésié au chloralose. Les modifications vasomotrices sont non moins variables. Il existe toujours une vaso-dilatation rénale et une vaso-constriction pulmonaire, action que l'on utilise, comme nous verrons contre les hémoptysies. Les travaux récents de Leindorfer sont intéressants à noter ; cet auteur provoque une hypertension franche avec vaso-constriction périphérique par injection de l'extrait dans le liquide céphalo-rachidien.

L'action la plus importante sur laquelle tout le monde est d'accord est la propriété myocinétique de l'extrait post-hypophysaire. Son injection *fait contracter l'utérus* d'une façon constante. Cette action ocytocique de l'extrait semble être sa propriété fondamentale : elle est constante, elle permet un dosage rigoureux du produit et enfin c'est elle qui est le plus couramment utilisée en thérapeutique.

La même propriété myocinétique fait que l'extrait de lobe postérieur agit sur la musculature lisse de l'intestin (Carnot et Terris), sur la vésicule biliaire (Chiray, Lebon et Callegari), sur la musculature du bassinet et de la vessie.

Cet extrait agit sur la coagulation du sang *in vivo* et *in vitro* en hâtant la coagulation peut-être en provoquant une hypercalcémie.

L'extrait du lobe postérieur détermine une glycémie avec glycosurie, pouvant aller jusqu'à l'épuisement du glycogène hépatique. Cette propriété est proposée par Claude comme test.

Nous avons laissé volontairement pour la fin les propriétés antidiurétiques de l'extrait de lobe postérieur. Cette action envisagée d'un point de vue physiologique est un des faits les plus paradoxaux de l'histoire de l'apophyse. Depuis les travaux de Gamus et Roussy on sait d'une façon à peu près certaine que le diabète insipide est dû à des lésions de la région infundibulo-tubérienne et cependant aucun autre médicament que l'extrait de lobe pos-

térieur de l'hypophyse n'agit sur cette polyurie. Une injection sous cutanée d'1 cmc. d'extrait réduit pour 24 heures le taux des urines à la normale. Il est intéressant à noter que c'est uniquement la voie sous-cutanée qui peut être utilisée, car ni la voie digestive, ni la voie intraveineuse ne sont actives. Au contraire cette dernière déclanche chez l'animal normal une polyurie. Plus récemment on a préconisé les prises d'extrait d'hypophyse en le faisant absorber par la muqueuse nasale.

Comment agit cet extrait? Malgré les nombreux travaux publiés, il ne semble pas que la question soit résolue actuellement. Nous reviendrons sur cette question à propos de la discussion de la polyurie hypophysaire.

Nous avons vu la multiple activité de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse, comment concilier avec la pauvreté de la structure de ce lobe telle que nous la montre l'histologie. Certains auteurs (Baudoin, Sézary) disent que les propriétés des extraits postérieurs sont dues à la présence dans cet extrait des principes actifs du lobe intermédiaire. La plupart des physiologistes partisans de la théorie nerveuse, attribuant presque toutes les fonctions de l'hypophyse à la région hypothalamique, sont d'avis que les extraits de lobe postérieur n'ont aucune signification physiologique, ils n'ont que la valeur d'un alcaloïde qui, dans la plante dont on l'extrait ne semble correspondre à aucune nécessité organique.

Une dernière série d'auteurs (Cushing, Dixon, Trendelenbourg, R. Collin etc.), donnent une explication tout à fait différente, extrêmement séduisante. Herring le premier constata en 1908 que la démarcation entre lobe glandulaire et lobe nerveux n'était pas très nette, il a vu des traînées de substance colloïde pénétrer dans le lobe postérieur. Ces traînées constituées d'abord de cellules, puis de nappes colloïdes, émigrent parfois jusque dans le tuber et Herring supposait déjà qu'elles pouvaient franchir l'épendyme et se déverser dans le liquide céphalo-rachidien.

Cushing et Goetsch en 1910 montrèrent que le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction du 4^e ventricule possédait les mêmes propriétés que l'extrait de lobe postérieur sur la circulation et sur la fibre musculaire lisse. Cette propriété ne se retrouve plus dans le liquide céphalo-rachidien lombaire. Dixon en 1923 prouve que cette propriété du liquide ventriculaire provient de l'hypophyse, car l'hypophysectomie la fait disparaître. Ces résultats ont été confirmés en 1924 par Trendelenbourg, mais ils ont surtout trouvé une confirmation éclatante dans les travaux histo-physiologiques de R. Collin. Nous reviendrons sur ces travaux, mais nous pouvons dire pour le lobe postérieur qu'il semble probable que les propriétés physiologiques de ses extraits ne sont pas dues à une substance qu'il sécrète lui-même, mais que ce sont les produits de sécrétion du lobe glandulaire qui migrent

vers le lobe nerveux, vers le tuber et qu'une partie se déverse dans le liquide céphalo-rachidien.

B. — Physiologie du lobe antérieur.

La physiologie du lobe antérieur est d'une étude beaucoup plus récente. Ce n'est que depuis 1920 que les auteurs américains (Allen, Smith et Smith, Evans et Long, etc.) se sont attachés à l'étude de ce lobe tout à fait abandonné à cause de l'inactivité de ses extraits. Le professeur Gley a montré que les extraits ne constituaient pas un moyen d'étude physiologique et ne possédaient la force d'un argument ni pour, ni contre. Donc les principales méthodes pour l'étude du lobe antérieur sont constituées par l'extirpation de la glande et par la réparation des troubles ainsi déterminés à l'aide de transplantations. Les extraits n'en constituent qu'un procédé d'investigation tout à fait secondaire. Si nous y insistons cependant, c'est à cause de l'importance thérapeutique de ce procédé.

Les travaux poursuivis depuis la guerre ont montré d'une façon incontestable que le lobe antérieur de l'hypophyse joue un rôle considérable dans la croissance et dans les fonctions sexuelles.

1^o Action du lobe antérieur sur la croissance.

Les premiers travaux importants ont été faits par Allen et Smith sur des têtards d'Anoures. Ces auteurs enlèvent le lobe épithélial de l'hypophyse

de ces animaux, alors que celui-ci est encore à l'état d'ébauche, donc fort éloigné de lobe nerveux. Voici ce qu'ils constatent : Les têtards ainsi traités deviennent albinos, leur pigmentation normale disparaît, leur croissance est considérablement ralentie, leurs glandes endocrines (thyroïde, parathyroïdes, cortico-surrénales, glandes génitales) s'atrophient, enfin ces têtards ne se métamorphosent pas. Si on se contentait de cette expérience, on pourrait objecter que l'extirpation de l'hypophyse peut avoir lésé d'autres organes, précisément ceux qui semblent s'atrophier et dont le thyroïde possède un rôle parfaitement bien établi sur la croissance. Mais ces auteurs ont fait la contre-expérience. L'ingestion de lobe antérieur, en nourrissant les têtards avec une alimentation exclusivement composée de cet organe, rétablit la croissance, mais n'agit pas sur les autres troubles. Par contre on obtient un résultat complet par des transplantations de l'hypophyse. Les animaux qui subissent une transplantation quotidienne de lobe antérieur se pigmentent normalement s'accroissent et se métamorphosent. Mais les transplantations, comme nous venons de le dire, doivent être quotidiennes, car l'hypophyse sécrète suivant le mode holocrine par conséquent le transplant s'épuise facilement sans qu'il puisse régénérer.

Les mêmes expériences ont été réalisées par C. S. Smith et P. E. Smith sur des petits mammifères, des rats et des souris. Après hypophysecto-

mie ces auteurs constatent que chez l'animal jeune la croissance est inhibée avec atrophie des glandes endocrines et absence de développement du tractus génital. Chez l'animal adulte l'hypophysectomie détermine peu à peu une cachexie avec abaissement de la température et tous les signes de la sénilité précoce. Ces auteurs ont repris chez les rongeurs les expériences que Camus et Roussy ont effectuées chez le chien, en particulier en ce qui concerne le syndrome adiposo-génital. Ils conclurent que la lésion de l'hypophyse seul détermine une inhibition de la croissance, une atrophie des organes génitaux, mais presque pas d'infiltration graisseuse; tandis que la lésion de la base du cerveau seule détermine surtout la surcharge adipeuse et très peu d'atrophie génitale. Pour produire un syndrome de Babinski-Fröhlich typique, il faut donc une lésion simultanée de l'hypophyse et de la région infundibulo-tubérienne. Cette dernière condition semble d'ailleurs infiniment plus facilement réalisable qu'une lésion purement hypophysaire ou infundibulaire.

Le déficit glandulaire occasionné par l'extirpation de l'hypophyse se répare intégralement par la transplantation du lobe antérieur. La croissance reprend et la maturité sexuelle survient facilement, alors qu'elle ne se produit pas chez les animaux qui n'ont pas reçu des transplantations.

Une deuxième série d'expériences consiste en la réalisation d'un hyperpituitarisme expérimental.

Uhlenhuth obtenait déjà par des transplantations chez la salamandre normale des animaux dont la taille atteignait 264 mm., alors que le témoin le plus volumineux mesurait seulement 192 mm. Les expériences d'Allen et Smith que nous avons cité plus haut montrent que les têtards hypophysectomisés puis greffés atteignaient une taille plus considérable que les animaux normaux. Evans et Long pratiquent des transplantations de lobe antérieur chez des rats normaux et ils obtiennent un véritable gigantisme expérimental. Les rats greffés pèsent 600 grammes au lieu des 250 grammes des animaux normaux.

L'acromégalie semblait plus difficile à réaliser. Cushing et Davidoff ont pu la provoquer chez un chien par des injections d'extrait d'hypophyse adénomateuse, ce qui tendait à prouver qu'il s'agit dans l'acromégalie d'une viciation de la sécrétion de l'hypophyse ? Mais en 1929 Cushing et Tell présentent au Congrès international de physiologie de Boston un chien acromégale par injection des extraits d'une hypophyse normale.

Les expériences de Reichert chez le chien montrent que les faits des auteurs américains constatés chez les rongeurs sont également valables pour les mammifères supérieurs.

Nous avons parlé jusqu'ici uniquement des greffes comme contre-expérience et comme facteur d'hyperpituitarisme expérimental. Nous reviendrons sur les extraits ultérieurement. A quoi pouvons-nous con-

clure après tous ces travaux que nous venons de voir ? Il nous semble que l'influence de l'hypophyse et probablement de l'hypophyse *seule* sur la croissance est indiscutable. Le lobe antérieur semble sécréter une hormone qui active la croissance et qui régit, même chez l'animal adulte, les modalités de la morphogénèse.

2° Action du lobe antérieur sur les fonctions génitales.

Nous venons de voir que l'extirpation de l'hypophyse chez l'animal jeune empêche le développement des organes génitaux et la survenue de la maturité sexuelle, et que ces troubles sont entièrement réparés par la transplantation de cet organe. La notion du rôle de l'hypophyse dans les fonctions génitales a été poussé beaucoup plus loin par les mêmes auteurs américains, par Zondek et Aschheim en Allemagne et par Brouha et Simonnet en France. Ces auteurs ont provoqué un hyperpituitarisme expérimental chez les rongeurs. Comme témoin de l'activité des greffes et des extraits dont ils se sont servis ils ont envisagé le cycle œstral des animaux qui a déjà servi pour la mise en évidence de l'action de l'hormone folliculaire. Ils provoquent :

a) Chez l'animal impubère une maturité sexuelle précoce avec apparition de l'œstrus notablement avant celui des animaux témoins. Une huitaine de jours, parfois même avant, on voit la congestion des ovaires, de l'utérus et même des organes géni-

taux externes ; l'écoulement vaginal présente un aspect œstral typique. Mais si l'on cesse les transplantations tout redevient normal et la maturité sexuelle ne survient qu'au moment où elle doit se produire habituellement c'est-à-dire vers le 35^e jour chez la souris blanche ;

b) Chez la femelle adulte on peut provoquer l'œstrus à n'importe quel moment du cycle génital. L'œstrus se produit avec formation des follicules et tous les phénomènes normaux de l'ovulation ;

c) Chez la femelle en gestation le cycle œstral est suspendu. Mais la transplantation du lobe antérieur provoque des phénomènes d'ovulation sans pour cela interrompre la grossesse, à moins que la transplantation ne soit pratiquée peu de temps après la fécondation ;

d) Chez la femelle ménopausique le lobe antérieur réveille l'activité ovarienne et le cycle œstral reprend à nouveau jusqu'à ce que l'on cesse les transplantations ;

e) Chez l'animal castré le lobe antérieur ne semble avoir aucun effet ce qui prouve qu'il agit par l'intermédiaire des glandes génitales ;

f) Chez le mâle la transplantation, comme le prouvent les expériences de Smith et Engel, de Steinach et Kun, produit des effets tout à fait comparables. Ce qui est intéressant à noter, c'est que l'hypophyse peut provenir d'un animal de n'importe quel sexe, prouvant que l'hormone génitale de l'hypophyse ne présente aucune spécificité sexuelle.

Il semble bien établi après ces travaux que le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète une hormone génitale qui est l'excitant spécifique des glandes génitales.

3° La question des extraits de lobe antérieur.

Les résultats semblent extrêmement nets tant qu'on travaille avec des transplantations, mais aussitôt qu'on emploie des extraits pour provoquer l'hyperpituitarisme, la question s'embrouille considérablement. Cependant la question des extraits semble avoir une importance thérapeutique considérable. On ne pourra songer à appliquer les extraits de lobe antérieur à la thérapeutique humaine avant de s'assurer sur les modalités de leur action.

Dans une première série de faits, Zondek et Aschheim, Brouha et Simonnet ont obtenu des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus avec les greffes, c'est-à-dire action folliculaire avec provocation de l'œstrus.

Dans une deuxième série de faits Evans, Smith, puis Brouha et Simonnet ont obtenu avec les extraits une action diamétralement opposée à celle des transplantations. L'injection des extraits préparés par la voie hydro-alcaline d'Evans et Long, empêche chez l'animal impubère la survenue de la maturité sexuelle; chez l'animal adulte les œstrus deviennent très rares et très courts. Contrôlés par un examen histologique les résultats montrent une atrophie

lutéinique rapide des follicules. Tout se passe comme si l'extrait agissait à la manière de l'hormone du corps jaune. Chez la femelle en gestation on voit se reproduire sous l'influence de cet extrait un allongement de la période de gestation. Evans et Simpson ont vu chez le mâle une action inhibitrice analogue.

Ces deux ordres de fait s'obtiennent par des extraits hydrosolubles qui diffèrent cependant par leur mode de préparation. Ce n'est pas le lieu d'insister sur les procédés extrêmement complexes de préparation de ces extraits. Nous dirons cependant que Brouha et Simonnet ont obtenu un extrait liposoluble qui semble agir en provoquant l'œstrus directement sans passer par l'ovaire, puisqu'il détermine l'œstrus même chez les animaux castrés.

D'autre part Zondek et Aschheim ont trouvé dans les urines de la femme enceinte une augmentation très importante de l'hormone antéhypophysaire. Ce fait est gros de conséquences et pour la préparation des extraits, et surtout pour un procédé de diagnostic biologique de la grossesse. Ce procédé récemment mis au point par Brouha, Hinglais et Simonnet serait d'une très grande précision et applicable dès le 15^e jour de la grossesse. Nous n'y insistons pas ici, la question sortant entièrement du cadre de notre sujet.

La question des extraits semble donc très complexe, surtout si l'on n'y ajoute que les extraits du deuxième groupe, c'est-à-dire ceux qui manifestent une activité lutéale semblent stimuler la croissance

et ont permis à Smith de produire un gigantisme expérimental. Il semble y avoir un antagonisme entre deux substances : l'une activant la sécrétion de l'hormone folliculaire et l'autre déterminant une atrophie lutéinique et une sécrétion de l'hormone du corps jaune. Récemment Courrier et Kehl tendent à montrer que tout est une question de dose et que c'est la même substance active qui produit les deux effets contraires à des doses différentes.

Quoi qu'il en soit la question des hormones du lobe antérieur ne semble pas encore être suffisamment au point pour pouvoir être appliquée à la thérapeutique humaine.

C) Mécanisme de la sécrétion de l'hypophyse.

Il semble extrêmement difficile d'interpréter tous ces faits souvent contradictoires. Il nous semble que les conclusions de Rémy Collin, résultats de travaux expérimentaux que nous avons vus à propos du lobe postérieur et des travaux histo-physiologiques personnels de cet auteur, semblent les plus vraisemblables en ce moment. R. Collin considère uniquement le lobe antérieur comme ayant une sécrétion propre. Au point de vue histologique, il fait dériver toutes les cellules d'une cellule-type, la cellule principale ou la petite cellule chromophile. Cette cellule grandit et se charge de granulations : celles-ci sont d'abord éosinophiles puis cyanophiles. Après avoir atteint une très grande taille,

ces cellules se détruisent et mettent en liberté la substance colloïde. Le point le plus important de cette conception semble être la migration de ces éléments. R. Collin admet trois voies d'excrétion :

a) L'hémocrinie, c'est-à-dire le déversement du produit de sécrétion dans le sang à l'aide de la vascularisation extrêmement abondante de l'organe ;

b) La neurocrinie. Le produit de sécrétion migrerait vers les régions nerveuses du tuber. Ce fait est confirmé expérimentalement par Livon qui en 1908 a constaté que la section de la tige pituitaire équivaut presque à l'extirpation de la glande. Le produit de sécrétion suivrait le lobe postérieur, ce qui explique très bien l'activité extraordinaire et paradoxale des extraits de cet organe purement nerveux.

c) Une troisième voie est l'hydrencéphalocrinie, c'est-à-dire déversement de certains produits dans le liquide céphalo-rachidien.

L'évolution différente des éléments nerveux de l'hypophyse explique que les produits qui suivent des voies différentes n'ont pas les mêmes propriétés. Allen et Smith dans leurs expériences sur les têtards ont déjà montré que les cellules éosinophiles avaient un effet surtout sur la croissance, les cellules cyanophiles sur la métamorphose et les cellules de la *pars intermedia* sur la pigmentation. L'anatomie pathologique tend à établir que l'acromégalie est toujours due à une tumeur, à un adénome à éosinophiles.

Il semble donc en définitif que l'hypophyse forme avec la région infundibulo-tubérienne du cerveau (à laquelle doit être assimilé le lobe postérieur) une unité physio-pathologique indissolublement liée. Une partie importante des produits de sécrétions de l'hypophyse est destinée directement aux éléments nerveux sans passer par la circulation générale. Une autre partie par contre se déverse dans le sang pour accomplir un rôle directement humoral sur la croissance et la vie génitale.

CHAPITRE II

ESSAI DE CLASSIFICATION DES SYNDROMES HYPOPHYSAIRES

Nos connaissances concernant l'hypophyse sont parties d'une base anatomoclinique. Nous ne savions rien sur l'hypophyse avant les travaux de Pierre Marie. A partir de 1886 le nombre des syndromes hypophysaires va en augmentant jusqu'en 1913.

En 1895 Launois et Meige montrent qu'un certain nombre de gigantismes sont dus à un trouble hypophysaire. Ils interprètent la relation de l'acromégalie d'une façon qui est restée classique en disant que le gigantisme se produit avant la soudure des épiphyses et l'acromégalie après la fin du développement osseux.

En 1900 Babinski et en 1901 Fröhlich décrivent le syndrome adiposo-génital, dans les années suivantes Launois et puis Brissaud mettent de l'ordre dans le groupe confus des infantilismes attribuant un certain nombre d'entre eux à l'hypophyse.

En 1910 Harvey Cushing montre que le diabète insipide ou polyurie essentielle relève d'une lésion hypophysaire. Enfin le dernier venu des syndromes

hypophysaires est la cachexie hypophysaire de Simmonds. Nous ne mentionnerons que pour mémoire, les troubles du sommeil qui ont été attribués à une atteinte de l'hypophyse et que des parésies vésicales et utérines ont été rangées parmi les syndromes hypophysaires. Nous discuterons un peu plus l'hypothèse des glycosuries hypophysaires.

CLASSIFICATION DES SYNDROMES HYPOPHYSAIRES.

Il ne suffit pas d'attribuer certains ensembles morbides à l'hypophyse, il est indispensable précisément d'un point de vue pratique, d'élucider la modalité de la réaction fonctionnelle pathologique. On se sert pour désigner la modification pathologique d'une glande à sécrétion interne de trois termes certainement schématiques : insuffisance ou hypofonctionnement, hyperfonctionnement et sécrétion de produits viciés ou dysfonctionnement.

La première classification complète date de 1912. Ghedini au Congrès de Rome distingue des syndromes du lobe antérieur et des syndromes du lobe postérieur.

A) Lobe antérieur :

Hyperfonctionnement : acromégalie.

Insuffisance : syndrome adiposo-génital.

B) Lobe postérieur :

Hyperfonctionnement : diabète insipide.

Insuffisance : oligurie, parésies vésicales et utérines.

Il nous semble inutile d'insister sur ce qu'il y a d'erroné dans une telle conception des syndromes hypophysaires. Du reste on ne peut guère tenir compte d'une classification faite avant les travaux de Camus et Roussy.

Maranon plus tard distingue également des syndromes des deux lobes :

A) Lobe antérieur :

Hyperfonctionnement : gigantisme.

Dysfonctionnement : acromégalie.

Insuffisance : nanisme.

B) Lobe postérieur :

Le syndrome adiposo-génital et le diabète insipide.

Appelbaum n'envisage plus que les troubles de la croissance et de la morphogénèse.

A) Hyperfonctionnement du lobe antérieur :

a) Chez l'adolescent : gigantisme ;

b) Chez l'adulte : acromégalie.

B) Hypofonctionnement des deux lobes :

a) Chez l'adolescent : syndrome adiposo-génital ;

b) Chez l'adulte : syndrome d'obésité.

La classification du Cushing est avant tout clinique. Elle envisage tous les troubles qui peuvent survenir au cours d'un syndrome hypophysaire sans préjuger de leur pathogénie.

Il distingue cinq groupes de syndromes hypophysaires :

I. — Troubles glandulaires :

a) hyperpituitarisme :

gigantisme : enfant :

acromégalie : adulte ;

b) hypopituitarisme :

infantilismes : enfant ;

syndrome adiposo-génital : adulte ;

c) dyspituitarisme :

Syndrome complexe d'infantilisme avec
gigantisme.

II et III. — Association des troubles glandulaires avec des troubles de compression nerveuse.

IV. — Retentissement d'une cause éloignée sur l'hypophyse.

V. — Les syndromes pluriglandulaires.

Si cette classification peut avoir une certaine utilité au point de vue clinique notamment pour la localisation des tumeurs du cerveau, elle ne signifie pas grand'chose au point de vue de la pathogénie des troubles.

Des classifications plus récentes de Engelbach, Tiernay, Lethby Tedy, etc., persistent encore à distinguer des syndromes du lobe postérieur et du lobe antérieur.

A) Lobe antérieur, hyperfonctionnement :

- a) Cartilages de conjugaisons persistent : gigantisme ;
- b) Cartilages ossifiés : acromégalie, insuffisance :
 - a) Avant puberté : infantilisme ;
 - b) Après puberté : troubles menstruels.

B) Lobe postérieur, hyperfonctionnement : glycosurie.

Hypofonctionnement : polyurie, obésité, etc.

C) Syndromes mixtes du lobe antérieur et postérieur (?)

En 1929 Richard propose une classification clinique en tenant compte du rôle du liber et en ne préjugant nullement de la part que prennent les lobes et la région nerveuse dans la production des syndromes :

I. — Syndromes à symptomatologie systématisée :

- a) Dystrophie osseuse (gigantisme, acromégalie, etc).
- b) Dystrophie nutritive : (s. adiposo-génital).

II. — S. à symptomatologie non systématisée par exemple les signes de compression.

III. — Les syndromes pluriglandulaires.

Cette classification dérive directement de celle de Cushing et apporte tous les défauts de celle-ci sans avantages appréciables. Voyons un peu, si les tra-

vaux modernes ne nous apportent pas quelques données pour essayer d'établir une classification plus physiologique. Nous ne nous faisons pas d'illusion sur le caractère provisoire d'une telle classification, aussi les considérons-nous comme des bornes qui marquent tout simplement le chemin et que l'on démolira aussitôt qu'on les aura dépassées.

Tout d'abord, comme nous l'avons dit, l'hypophyse ne semble pas avoir une autonomie physiopathologique très marquée. Il n'y a qu'un syndrome qu'on puisse lui attribuer d'une façon certaine : c'est l'acromégalie. Ce syndrome avec les gigantismes encore mal classés constitue les syndromes hypophysaires purs ou pour marquer la voie d'excrétion du produit qui les occasionne : *les syndromes hémohypophysaires*.

La plupart des syndromes hypophysaires semblent résulter d'une modification simultanée de l'hypophyse et de la région tubérienne. Ce sont les syndromes adiposo-génitaux, le diabète insipide et les glycosuries d'origine hypophysaires. Nous pourrions les appeler des *syndromes infundibulo-hypophysaires*.

Enfin un grand nombre de troubles de la nutrition semblent résulter de l'action simultanée de plusieurs glandes endocrines. Innombrables sont les cas où l'hypophyse semble secondairement atteinte, nous ne pouvons en tenir compte dans une classification des syndromes hypophysaires, d'autant plus qu'ils échappent à toute schématisation. Nous ne considé-

rerons que les cas où l'hypophyse semble primitivement atteinte et où elle semble jouer le rôle de premier plan. Nous pouvons y ranger certaines obésités, la maladie de Simmonds et peut-être quelques troubles génitaux.

La classification que nous proposons peut être schématisée de la façon suivante :

A) Syndromes hémo-hypophysaires :

Acromégalie ;

Gigantisme.

B) Syndromes infundibulo-hypophysaires :

S. adiposo-génital ;

Diabète hydrurique ;

Glycosuries hypophysaires.

C) Syndromes endocrino-hypophysaires : troubles divers de la croissance, de la nutrition et de la fonction génitale.

Nous ne faisons pas entrer dans cette classification des notions d'hyper ou hypoactivité, car il nous semble qu'en l'état actuel de nos connaissances concernant la pathologie générale des sécrétions internes, cela n'est pas possible. On pourrait peut-être avec beaucoup plus de prudence introduire la notion de lésion destructive ou constructive.

CHAPITRE III

SUR LA THÉRAPEUTIQUE HYPOPHYSAIRE

Transporté sur le terrain de la pratique quotidienne la question de l'hypophyse change complètement d'aspect. L'opothérapie post-hypophysaire avec l'adrénaline est la plus répandue des méthodes endocrinothérapiques. Par contre l'opothérapie anté-hypophysaire, malgré les résultats expérimentaux remarquables, ne peut encore avoir des applications pratiques. Nous en avons exposé les raisons et nous n'y reviendrons pas.

L'opothérapie par l'extrait de lobe postérieur possède de multiples indications. Elles peuvent être divisées en trois :

- a) Application de la propriété ocytotique ;
- b) Application de la propriété antidiurétique, et
- c) Application de propriétés diverses : vaso-constrictrice, coagulante, péristaltique, etc.

L'indication la mieux réglée de l'opothérapie post-hypophysaire est basée sur son action vis-à-vis le muscle utérin. L'extrait de lobe postérieur est dosé par cette propriété. L'étalon international est la poudre de Voegtlin, dont 0 mgr. 5 représente une

unité ocytotique. Quand on dose les produits on les fait agir sur la corne utérine d'un cobaye vierge et leur action est comparée à celle de la poudre de Voegtlin. On peut donc dire que la propriété ocytotique de ces extraits est parfaitement dosée. Aussi leur activité dans toutes les applications obstétricales et gynécologiques est sûre.

On emploie l'extrait post-hypophysaire en obstétrique au cours du travail : en cas d'inertie utérine, mais seulement si le col est suffisamment dilaté et s'il n'y a aucune cause de dystocie ; au cours de la délivrance il a une action très marquée contre les hémorragies de la délivrance. Il sert encore dans les vomissements incoercibles de la grossesse et dans la subinvolution utérine.

Il n'y a aucune critique à adresser à l'opothérapie hypophysaire quant à son usage obstétrical. L'extrait est très couramment employé, mais chacun le préconise et le prescrit suivant son expérience personnelle. Si l'on en connaît les contre-indications, aucun accident ne peut survenir au cours de ce traitement.

Nous pouvons en dire autant de son emploi dans les polyuries essentielles. Quelle que soit l'opinion sur la pathogénie du diabète insipide, tous les auteurs sont d'accord pour y vanter les effets du médicament.

Il n'en est pas de même quand il s'agit d'appliquer d'autres propriétés de l'extrait. Comme nous l'avons dit, celui-ci est dosé en partant de sa pro-

priété ocytocique. Or il ne semble pas que cette propriété et les actions cardio-vasculaires de l'extrait sont dues à la même substance. Au contraire, Kamm et Aldrich ont montré que l'extrait post-hypophysaire possède au moins deux substances actives : l'hypophamine α et l'hypophamine β , dont la première est ocytocique, la deuxième hypertensive. D'autre part, rien ne nous dit que le rapport des deux substances soit constant dans la glande et surtout dans un extrait qui a subi de multiples traitements propres à en enlever ou à y ajouter des produits étrangers. Pour que l'extrait post-hypophysaire soit aussi maniable contre les hémoptysies et contre l'asthme que dans l'inertie utérine et dans le diabète insipide, il faudrait posséder des extraits spéciaux dosés dans ce but. Kamma et Aldrich ont proposé des moyens de dosage, mais ceux-ci, que nous sachions, n'ont pas encore été adoptés dans les laboratoires qui s'occupent de la préparation des extraits.

Nous n'insistons pas sur les indications très nombreuses de l'opothérapie post-hypophysaire (atonie intestinale, gastrique, stase vésiculaire, rétention d'urine, hémorragies, états de shock, hypotension, etc., etc.), nous tenons seulement à souligner le fait que c'est un médicament symptomatique, à action rapide et qui dans la plupart des cas ne semble avoir une action hormonale substitutive, mise à part son action contre la polyurie d'origine hypophysaire. Aussi jusqu'à nouvel ordre nous

ne pouvons considérer ce médicament précieux comme une hormone dans le sens physiologique du mot. En attendant que sa structure chimique nous soit connue, nous ne pouvons nous prononcer sur son rôle dans un organisme normal.

L'extrait de lobe antérieur nous apparaît comme exactement le contraire du précédent au point de vue de sa signification physiologique. C'est certainement une hormone vraie qui pourra rendre des services considérables dans la thérapeutique des syndromes hypophysaires. Les difficultés théoriques de la compréhension de cette hormone semblent aplanies et c'est seulement des difficultés d'ordre technique qui en retardent l'introduction dans la pratique médicale. Les infantilismes et un grand nombre de troubles génitaux relèvent très probablement de la déficience de cette hormone. Nous sommes persuadés que son application à la thérapeutique humaine tranchera nombre de questions douteuses de la pathologie de l'hypophyse, en montrant les affections dans lesquelles l'altération hypophysaire joue le rôle de *primum movens*. En attendant nous ne pouvons nous prononcer sur l'origine exacte des syndromes et tout ce que nous pouvons faire c'est constater la participation hypophysaire dans un certain nombre de tableaux cliniques. Nous espérons que très prochainement une sanction thérapeutique pourra non seulement vérifier le rôle respectif de chacun des organes participants, mais également y remédier.

CONCLUSIONS

1° L'hypophyse apparaît à la lumière des travaux modernes comme une glande à sécrétion interne en connexion étroite d'une part avec la région infundibulo-tubérienne du cerveau, d'autre part avec tout le système endocrinien, notamment avec les glandes génitales. A l'état actuel de nos connaissances il ne semble pas possible de démêler la part exacte de chacun de ces éléments dans le déterminisme des syndromes dits hypophysaires.

2° Nous proposons une classification de ces syndromes en :

a) Syndromes hypophysaires purs (acromégalie) ;
b) Syndromes infundibulohypophysaires (diabète insipide) ; et

c) Syndrome pluriglandulaires (glycosuries, etc.).

3° L'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse doit être encore aujourd'hui considéré comme un médicament purement symptomatique comparable aux substances actives des plantes ;

4° L'extrait de lobe antérieur qui, à cause des difficultés d'ordre technique, n'est pas encore entré dans la pratique médicale, nous apparaît au con-

traire comme une véritable hormone qui pourra sans aucun doute rendre des services importants dans la thérapeutique des troubles dus aux altérations de l'hypophyse dans les cas où le traitement spécifique de ces altérations n'est pas possible.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Babinsky*. — Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux (Revue neurologique, 1900).
- Bremer*. — Physiologie de l'hypophyse (Ann. et Bull. Soc. Roy. des Sc. Méd. et nat. de Bruxelles, 2 juillet 1923).
- Brissaud et Meige*. — Gigantisme et acrimégalie (J. de Méd. et Chir. prat., 2 janv. 1895).
- Brouha et Simonnet*. — L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire (Soc. Biol. 1927, XCVI, 1275).
- Sur le mode d'action d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse (Soc. Biol. 1928, n° 26).
- Le rôle endocrinien du lobe antérieur de l'hypophyse (Liège Méd., 1928, n° 44).
- Brouha*. — Le lobe antérieur de l'hypophyse. Paris, 1929.
- Bugbee et Kamm*. — Endocrinology, 7 oct. 1928.
- Camus et Roussy*. — Paris Méd., avril 1914 ; Presse Méd., juillet 1914.
- Les fonctions attribuées à l'hypophyse (J. de Phys. et Path. gén. 1922, VI, 62-123).
- Claude*. — Soc. biol., 28 oct. 1905.
- Claude, Baudouin et Porak*. — L'épreuve des extraits hypophysaires chez les basedowiens (Soc. Méd. Hôp. Paris, 14 juin 1914).
- Collin (R.)*. — La neurocrinie hypophysaire (Arch. de Morph. gén. et exp., 1928, XXVIII ; Soc. Biol., 1929, p. 107 ; Acad. Sc., janv. 1929).
- Excrétion des produits hypophysaires (Revue fr. d'Endocrinologie, août 1926).
- Courrier et Kehl*. — Mode d'action des extraits du lobe antérieur de l'H. (Soc. Biol., p. 711).
- Cushing et Goetsch*. — Am. J. of. Physiol., 1910, n° 27.

- Cushing et Teel.* — Congrès international de Phys. Boston, 1929.
- Cushing.* — Disorders of pituitary gland (J. of. Am. Méd. Ass., 1921, LXXVI, 1721).
- Dixon.* — Journ. of. Phys. 1923, LVII, 129.
- Evans.* — The function of anterior hypophysis. Harvey lecture, 1924.
- Evans et Simpson.* — Antagonism of growth and sex homones of ant. H. (J. of Am. med. Ass., 1928, XCI, 1337).
- Fröhlich.* — Wiener Klin. Rundschau, 1901, 23 nov. et 1^{er} déc.
- Froment.* — Syndromes hypophysaires (Revue Neur., 1922, n° 6).
- Goetsch.* — The influence of pituitary feeding upon growth and sexual development (Bull. J. Hopkins Hosp., 1916).
- Herman.* — La maladie de Simmonds (Revue fr. d'Endocrinologie, t. IV, n° 4, 1928).
- Herring.* — Quarterly (J. of. exp. Phys., 1908, v. I).
- Lereboullet.* — Rôle de l'H. et de l'épiphyse dans les dysrophies infantiles (Rapport au Congrès de Pédiatrie, 1922).
- Les syndromes hypophysaires en clinique infantile (Arch. de méd. des enfants, 1923).
 - Opothérapie hypophysaire et diabète insipide (Paris Méd., 1^{er} nov. 1919).
- Livon.* — Soc. de Biol., 6 juillet 1908.
- Marie (P.).* — Revue de Médecine, 1886, p. 297.
- Mouriquand.* — Rapport au 1^{er} Congrès de Pédiâtres de langue fr., 1913.
- Mouzon.* — Syndromes hypophysaires (Paris Méd., 1922, n° 47).
- Pénau, Blanchard et Simonnet.* — L'hypophyse. Paris, 1929.
- Porak.* — Les glandes surrénales et l'hypophyse. Paris, 1922.
- Presbèanu.* — L'hypophyse dans l'acromégalie. Th. Paris, 1909.
- Rathery et Marie (J.).* — Physio-pathologie de diabète insipide (Paris Méd., 1928, n° 17).
- Reichert.* — The results of replacement therapy in an hypophysectomized puppy (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1928).
- Richard.* — Classification des syndromes hypophysaires (Revue fr. d'Endocr., juin 1929).
- Roussy et Gournay.* — Hypophyse et région infundibulo-tubérienne (in Traité Roger et Binet, t. VI).
- Schäfer.* — The endocri organs, t. II, 1927.

- Sézary*. — Pathologie de l'H. (in *Traité Roger-Widal-Teissier*, fasc. VIII).
- Smith et Engle*. — Experimental evidence regarding the rôle of the A. P. in the development and the regulation of the genital system (*Am. J. Anat.*, 1927, n° 2).
- Smith (P.E.)*. — Expérimental ablation of the hypophysis in the frog embryo (*Science*, 1916, XLIV, 280).
- Smith (P. E.) et Smith (I. P.)*. — The function of the lobes of H. (*Endocrinology*, 1923).
- Steinach et Kun*. — Die Entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophysis (*Med. Klin.*, 1928).
- Trendelenburg *Klinische Woch.*, 1924, p. 777.
- Zondek et Aschheim*. — Hormon des Hypophysenvorder lappens (*Klin. Woch.*, 1928, 248).

